

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**ESTUDO DO FLUXO SALIVAR, STATUS PERIODONTAL
E PREVALÊNCIA DE LESÕES ORAIS DE DOENTES VIH1 e VIH2
NAIVES. ESTUDO SECCIONAL CRUZADO**

Cristina Gutierrez Castanheira Ferreira

MESTRADO INTEGRADO

2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**ESTUDO DO FLUXO SALIVAR, STATUS PERIODONTAL
E PREVALÊNCIA DE LESÕES ORAIS DE DOENTES VIH1 e VIH2
NAIVES. ESTUDO SECCIONAL CRUZADO**

Cristina Gutierrez Castanheira Ferreira

Dissertação orientada pelo Professor Doutor António Mata

MESTRADO INTEGRADO

2013

II

Estudo do Fluxo Salivar, Status Periodontal e Prevalência de Lesões Oraís
de doentes VIH1 e VIH2 *naives*. Estudo Seccional Cruzado
Cristina Gutierrez Castanheira Ferreira

Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Mata, orientador desta tese, expresso o meu profundo agradecimento pelo apoio, atenção e disponibilidade dispensada e, acima de tudo, pelo rigor científico.

Ao Professor Doutor Duarte Marques, por sempre me incentivar a ver o copo meio vazio e a lutar mais por um trabalho cabal.

À Dra. Joana Marques pela ajuda que me deu na escolha de tema este ano e por tudo o que me ensinou nesta área que tanto me fascina.

Aos Doutores e colaboradores do GIBBO, por tantos anos de boa disposição, trabalho e de espírito de equipa no laboratório.

Às minhas colegas de tripla, Rita e Joana pelas horas na clínica e fora, apoio e alegrias partilhadas. Aos colegas e amigos, Cristina, Marta, Ritinha, Ana Filipa, Ricardo, Joana, Madalena, Maria, Andreia, Ana Rita e tantos outros, que alcancem o que vos fizer mais felizes na vida.

Aos meus pais, por serem um alicerce na minha vida e pelo amor que me deram estes anos todos. Às minha irmãs Aninhas, Débora e Noemi pela paciência e amor e ao meu sobrinho bebé Daniel por estar sempre ao meu lado nas horas de estudo. Aos meus manos do coração, Nuno, Andrés, David, Mafalda e Raquel por todo o apoio. Ao João Carlos e à Arlete e tantos outros amigos que sempre me ajudaram a ter um ponto de vista equilibrado da vida secular e colocar os meus verdadeiros objetivos na vida sempre à frente. E ao meu Amor pelo apoio, carinho, muita paciência e por me fazer sorrir todos os dias.

A todos reitero o meu apreço.

Índice Geral

Resumo	VIII
Abstract	IX
Introdução	10
Vírus	10
1.1. Epidemiologia	12
1.2. Transmissão	12
1.3. VIH1 e VIH2	13
Alterações no VIH	14
2.1 Fluxo Salivar	14
2.2 Lesões Orais	15
2.3 Patologia Periodontal	16
TARV	16
Protocolo Experimental	18
3.1. Objetivos	18
3.2. Materiais e métodos	18
3.2.1. Amostra	18
3.2.2. Métodos	19
3.2.3. Procedimentos Clínicos e Laboratoriais	19
3.3. Análise Estatística	20
Resultados	22
4.1. Caraterização da Amostra	22
4.2. Fluxo Salivar	24
4.3. Lesões Orais	29
4.4. Status Periodontal	32
Discussão	33
Conclusão	36
Referências Bibliográficas	37

Índice de Esquemas, Gráficos e Tabelas

Esquema 1 – Esquema representativo da replicação do VIH.....	10
Gráfico 1 - Gráfico de bigodes representativo da distribuição de idades dos grupos de estudo.....	22
Gráfico 2 - Gráfico de pirâmide demográfica em função dos grupos de estudo.....	22
Gráfico 3 – Gráfico de pirâmide do valor de CD8 dos grupos VIH 1 e VIH2.....	23
Gráfico 4 – Gráfico de bigodes representativo da distribuição de fluxo salivar estimulado nos grupos de estudo.	24
Gráfico 5 - Gráfico de bigodes representativo da distribuição de fluxo salivar estimulado por sexo.	24
Gráfico 6 - Gráfico de barras representativo da presença ou ausência de lesões orais nos grupos de estudo.	29
Gráfico 7 - Gráfico de barras do número de casos relatados de lesões orais nos grupos de estudo.....	30
Gráfico 8 - Gráfico de barras representativo da média da presença de periodontite leve, moderada e severa nos grupos de estudo.....	32
Tabela 1 – Tabela de resultados para o Teste Mann-Whitney para os valores de CD8 nos grupos VIH e VIH2	23
Tabela 2 –Tabela de resultados para o Teste T-Student para os valores de FSE no grupo VIH negativo.	25
Tabela 3 - Tabela de resultados para o Teste T-Student para os valores de FSE no grupo VIH 1.	25
Tabela 4 - Tabela de resultados para o Teste T-Student para os valores de FSE no grupo VIH 2.	26

V

Tabela 5 - Tabela de resultados para o Teste de Pearson para a correlação entre os valores de FSE e as idades.....	26
Tabela 6 - Tabela de resultados para o Teste de Kandall e Spearman para a correlação entre os valores de FSE e as idades.	27
Tabela 7 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo na amostra total.....	27
Tabela 8 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo no grupo VIH negativo.....	28
Tabela 9 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo no grupo VIH 1.....	28
Tabela 10 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo no grupo VIH 2.....	28
Tabela 11 – Tabela de distribuição da presença ou ausência de lesões orais nos grupos de estudo.....	30
Tabela 12 – Tabela dos resultados do Teste Qui-Quadrado nas diferentes lesões orais relatadas.....	31

Lista de abreviaturas

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

df – "*degrees of freedom*" ou graus de liberdade

IC – Intervalo de Confiança

FMDUL – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

FSE – Fluxo Salivar Estimulado

HAART – "*Highly Effective Antiretroviral Therapy*" ou Terapia Antiretroviral altamente ativa

mL/min – Mililitros por minuto

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TARV – Terapia Antiretroviral

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

Objetivo: Identificar alterações do fluxo salivar estimulado, alterações periodontais e caracterizar padrões de doença oral associados ou não à infecção por VIH em doentes VIH1 e VIH2 *naives*.

Desenho de estudo: Estudo Observacional Seccional Cruzado

Materiais e métodos: A amostra foi constituída por 70 participantes, (N=70) dos quais 27 VIH1 e 24 VIH2 *naives* (sem terapia anti-retroviral) recrutados dos Hospitais de São João, Egas Moniz, Hospital de Sta. Maria, São João do Porto e Centro Médico-Dentário da ABRAÇO em Lisboa e 19 VIH negativos recrutados da FMDUL e Centro Médico-Dentário da ABRAÇO. Foi realizada a colheita de saliva estimulada e determinação do fluxo salivar, a pesquisa e documentação da presença de lesões mucosas orais e a avaliação periodontal. As recolhas foram realizadas nos locais atrás referidos assim como na Clínica Universitária da FMDUL.

Resultados: Não foram encontradas alterações no fluxo salivar estimulado consoante a presença ou não de infeção pelo VIH, entre VIH1 e VIH2 nem entre as idades ou os sexos; existe uma maior prevalência nos grupos seropositivos de periodontite moderada e severa, em relação aos VIH negativos, mas nenhuma diferença entre o VIH1 e o VIH2; no que concerne às lesões orais apenas se verifica uma associação significativa entre presença de estomatite protética e a infeção por VIH.

Conclusão: O fluxo salivar estimulado não sofre alterações em pacientes infetados pelo VIH; a prevalência de estados mais severos de periodontite é maior em pacientes VIH positivos (periodontite moderada moderada e severa); no que diz respeito às lesões orais os resultados sugerem que a estomatite protética é mais prevalente nos pacientes seropositivos.

Palavras – Chave: VIH; Fluxo Salivar; Status Periodontal; Lesões Orais

Abstract

Objectives: This study identifies stimulated salivary flow alterations, periodontal alterations and characterizes oral pathology patterns associated or not with the infection by HIV in HIV1+ and HIV2+ *naïves*.

Design: Cross-sectional study

Materials and methods: 70 participants sample (N=70) with HIV1+ (27) and HIV2+ (24) *naïves* (without antiretroviral therapy) recruited from São João, Santa Maria and Egas Moniz Hospitals and Medical-Dental Center of ABRAÇO Association in Lisbon and 19 HIV- recruited from FMDUL and Medical-Dental Center of ABRAÇO Association in Lisbon. Stimulated saliva collection and salivary flow determination; research and documentation of the presence of oral mucosal lesions and periodontal evaluation. The data was gathered in the places mentioned above as well as at the University Clinic of FMDUL.

Results: No changes were found in stimulated salivary flow depending on the presence or absence of HIV infection, between HIV1 and HIV2 or between ages or sex; there is a higher prevalence of moderate and severe periodontitis in HIV-positive groups compared to HIV-negative but no difference between HIV1 and HIV2; with respect to oral lesions there is only a significant association between the presence of denture stomatitis and HIV infection.

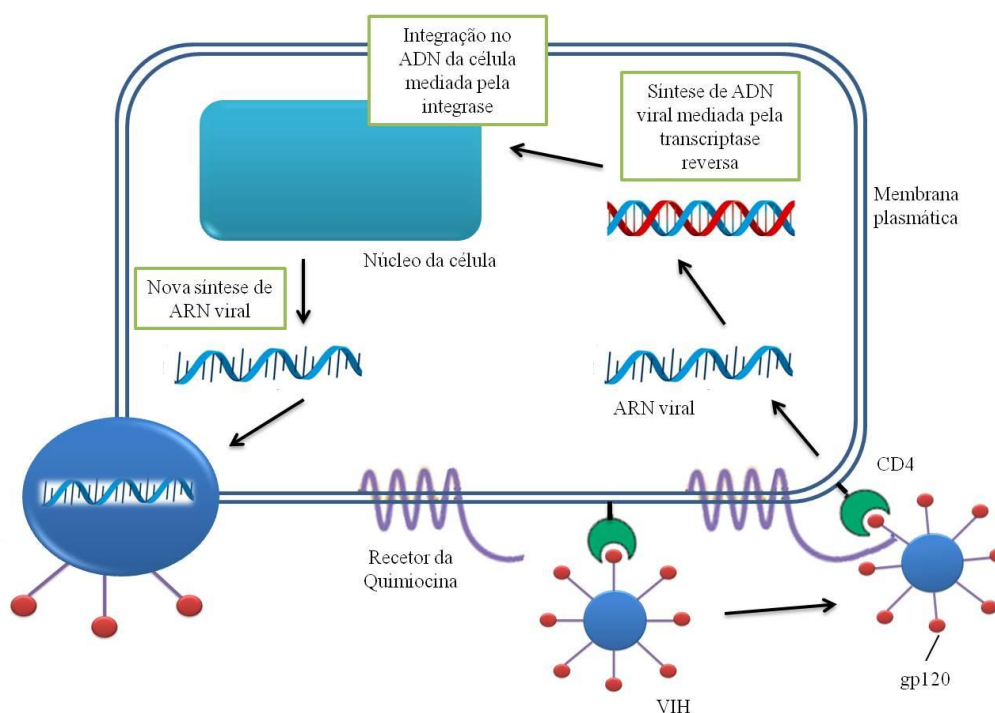
Conclusion: Stimulated salivary flow rate does not change in patients infected with HIV; there is a higher prevalence of more severe types periodontitis in HIV-positive groups (moderate and severe periodontitis); with respect to oral lesions the results suggest that denture stomatitis is more prevalent in HIV-positive patients.

Keywords: HIV; Salivary Flow; Periodontal Status; Oral Lesions

Introdução

Vírus

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é um lentivirus, da família dos *Retroviridae* que está comprovado causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirada (SIDA) (Baltimore & Feinberg, 1989; Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1984; Levy et al., 1984).



Esquema 1 – Esquema representativo da replicação do VIH.

Sendo um retrovírus, é composto por ácido ribonucleico (ARN) e usa a enzima *transcriptase reversa* para efetuar a transcrição genómica de ARN para ácido desoxirribonucleico (ADN). Deste modo, conforme ilustrado pelo Esquema 1, faz a sua replicação à custa do ADN de células do hospedeiro. A replicação do VIH começa pela ligação da sua proteína gp120, ao receptor da célula do hospedeiro, a molécula CD4. Esta última é uma proteína que se encontra predominantemente num subtipo de

linfócitos T “*helper*” ou auxiliares que são responsáveis pela função de coordenar a função de defesa imunológica do sistema imunitário (Fauci et al., 2008).

A infecção começa com uma fase de viremia aguda, seguida por um período de latência clínica. Este vírus danifica o sistema imunitário, especialmente as células linfocitárias T CD4, produzindo um defeito profundo na imunidade mediada por células. Isto predispõe o indivíduo afetado para infecções oportunistas (Fauci et al., 2008).

Existem duas variantes do VIH, VIH1 e VIH2, que se distinguem pelas suas propriedades antigénicas, moleculares e biológicas. No grupo VIH1 encontra-se uma grande variedade de subtipos designados de -A a -J. No grupo VIH2 distinguem-se 7 diferentes subtipos de -A a -G (Gomes, 2003).

Em ambas as infecções, os sintomas podem ser divididos em duas categorias distintas: sintomas causados pelo vírus propriamente dito e sintomas causados pelas infecções oportunistas ou tumores resultantes da destruição do sistema imunitário.

O sistema de classificação usado para caracterizar os indivíduos infetados pelo VIH é baseado nas condições clínicas associadas à infeção e à contagem de células linfocitárias T CD4. De acordo com este sistema, qualquer paciente VIH positivo com uma contagem de CD4 <200/ μ L tem, por definição, SIDA, independentemente da presença de sintomas ou doenças oportunistas (Fauci et al., 2008). Os marcadores laboratoriais da infeção pelo HIV são a contagem de células linfocitárias T CD4 e a proporção entre células CD4 e CD8. Por outro lado, a carga viral mede a quantidade de vírus presente numa certa quantidade de sangue. Utilizando a quantidade de RNA viral presente na amostra de plasma sanguíneo pode ser feito uma estimativa para a quantidade existente no organismo e o impacto que essa terá na saúde do paciente. Quanto maior a carga viral, mais provável que os sintomas apareçam. Deste modo, é possível verificar o estadió da doença e a eficiência de um tratamento pelo valor da carga viral sendo que um dos objetivos da terapia antiretroviral (TARV) é reduzir a carga viral para valores indetetáveis (Puren, Gerlach, Weigl, Kelso, & Domingo, 2010).

1.1. Epidemiologia

A infecção pelo VIH é um problema de saúde de dimensão mundial, constituindo uma verdadeira pandemia. O VIH-1 é o agente responsável por esta pandemia, enquanto que o VIH-2 é responsável por epidemias localizadas, sobretudo em países da África Ocidental e por um número reduzido de casos na Europa e noutros continentes, casos esses que ocorrem, sobretudo, em indivíduos oriundos da África Ocidental ou com ligações a esta região. Portugal é o país da Europa com maior número de casos de infecção pelo VIH-2, provavelmente devido às estreitas relações que mantém com diversos países Africanos. (Cock & Weiss, 2000; Gayle & Hill, 2001; Quinn, 1994)

Descrito pela primeira vez na década de oitenta, estima-se que em 2009 existiam 33,3 milhões de pessoas infectadas com o VIH (UNAIDS, 2010).

Na Região Europeia da OMS, em 2009, as maiores taxas de novos casos notificados de VIH foi relatada em Portugal (217 por milhão) (Van de Laar, Likatavicius, Stengaard, & Donoghoe, 2008). No final de 2010, em Portugal, encontravam-se notificados 39 347 casos de infecção VIH/SIDA nos diferentes estadios de infecção. Verificou-se que o maior número de casos correspondem à infecção em indivíduos por transmissão sexual (heterossexual), num total de 42,1% dos casos, enquanto o consumo de drogas por via endovenosa constitui 39,9% de todas as notificações, alterando-se nesse ano a tendência inicial da epidemia no País cujo maior número pertencia à infecção por via endovenosa. O total acumulado de casos de SIDA era de 16 370, dos quais 513 causados pelo VIH2 e 212 casos que referem infecção associada aos VIH1 e VIH2 (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2010).

1.2. Transmissão

O VIH é transmitido por exposição direta ao sangue e derivados, por relações sexuais que envolvam transferência de sémen ou secreções vaginais e pré-ejaculação e da mãe para o feto ou bebé, durante a gestação, nascimento e amamentação. Dentro destes fluidos corporais, o VIH pode estar presente como partículas livres de vírus e em células do sistema imunológico infectadas (Fauci et al., 2008).

1.3. VIH1 e VIH2

Pouco depois da identificação do VIH1, nos finais de 1985, foi possível o isolamento, em Paris, de um novo retrovírus a partir do sangue de doentes provenientes da Guiné-Bissau, internados na Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz (Guyader et al., 1987)(Clavel et al., 1986). Este novo vírus, designado por VIH2, apresenta algumas propriedades idênticas às do VIH1.

Tanto o VIH1 como o VIH2 têm o mesmo modo de transmissão, o mesmo modo de replicação intracelular e as mesmas consequências clínicas: ambos resultam em SIDA. Também, apresentam os mesmos mecanismos celulares de infecção. O receptor principal existente à superfície das células para a entrada, quer do VIH1, quer do VIH2, é o receptor CD4+ (Sattentau et al., 1988). Os co-receptores das quimiocinas usados também são os mesmos, embora o VIH2 utilize um espectro mais alargado de co-receptores e, contrariamente ao VIH1, utiliza vários co-receptores em simultâneo (Doms & Peiper, 1997; McKnight et al., 1998; Mörner et al., 1999; Owen et al., 1998; Pollock et al., 1992). No entanto, diferem significativamente nalguns constituintes antigénicos e na composição dos seus ácidos nucleicos. Após análise da sua sequência genómica, este vírus diferia em mais de 55% das estirpes do VIH1 (Clavel et al., 1986; Guyader et al., 1987). A maior diferença serológica entre o VIH1 e o VIH2 situa-se ao nível das glicoproteínas do invólucro.

O VIH2 é caracterizado por uma menor transmissibilidade e uma progressão global mais lenta. Pessoas infectadas pelo VIH2 apresentam uma resposta dicotómica para a infecção: ou são progressores com carga viral elevada ou não progressores com carga viral indetectável ou baixa. Existe um maior número de não progressores em VIH2 do que na infecção por VIH1. Clinicamente, a maioria dos indivíduos infetados pelo VIH2 permanecem não progredindo para SIDA por um longo período de tempo (Marlink et al., 1994; Pepin et al., 1991; Poulsen et al., 1997; H. Whittle et al., 1994). De uma forma geral, estes indivíduos sobrevivem mais tempo do que os infectados pelo HIV-1 (Markovitz, 1993; Marlink et al., 1994; H. Whittle et al., 1992, 1994). Quando ocorre progressão clínica, ambas as doenças demonstram processos patológicos muito semelhantes, embora a progressão do VIH2 ocorra em maior contagem de CD4+. As

cargas virais do plasma são consistentemente mais baixas do VIH2, assim como os níveis médios de ativação imunitária. Existem diferenças significativas entre as duas infecções em todos os componentes do sistema imunitário (Nyamweya et al., 2013).

Em resumo, as alterações imunológicas, que podem ser observadas clinicamente, incluem hipergamaglobulinemia policlonal, aumento sérico dos marcadores de activação celular, tais como a b-2 microglobulina e a neopterina, diminuição da proliferação linfocitária após estimulação com lectinas, elevação ligeira a moderada das células T CD8 e uma diminuição progressiva da contagem das células T CD4 (H. C. Whittle, Ariyoshi, & Rowland-Jones, 1998). No entanto, estas alterações são menos acentuadas na infecção pelo VIH2 do que na infecção pelo VIH1 (Kestens et al., 1992; H. Whittle et al., 1992). Existe uma reduzida depleção de células T CD4 nos indivíduos infectados pelo VIH2. Um mecanismo que o poderá explicar é o facto de as suas células T CD4 serem menos susceptíveis à apoptose (Jaleco, Covas, & Victorino, 1994). Também, uma forte resposta citotóxica é característica da infecção pelo VIH2.

Como na infecção pelo VIH1, a resposta imunológica em doentes infectados pelo VIH2 diminui à medida que a doença progride, apesar das alterações durante a fase assintomática serem menos marcadas na infecção pelo VIH2. Quando há falha do sistema imunitário, a progressão para SIDA é praticamente tão rápida quanto na infecção pelo VIH1 (Van der Ende, Schutten, Ly, Gruters, & Osterhaus, 1996; H. Whittle et al., 1994). Ambas as infecções são, assim, caracterizadas pelo baixo número de células T CD4, carga vírica elevada e manifestações clínicas semelhantes (Paul et al., 2002; H. Whittle et al., 1992).

Alterações no VIH

2.1. Fluxo Salivar

A saliva desempenha um papel importante na manutenção da saúde da cavidade oral. A infeção por VIH tem sido associada a várias manifestações que envolvem as glândulas salivares. Estes incluem neoplasias (linfoma e sarcoma de Kaposi), linfadenopatias que afetam os gânglios linfáticos da parótida, lesões linfoepiteliais

sólidas ou quísticas das glândulas parótidas, patologias semelhantes ao Síndrome de Sjögren, complexo sicca ou doença da glândula salivar associada ao VIH (Couderc et al., 1987; Schiødt et al., 1989, 1992; Shaha, Thelmo, & Jaffe, 1988; Shugar et al., 1988; Ulirsch & Jaffe, 1987).

Pacientes com infecção pelo VIH, muitas vezes queixam-se de xerostomia (M. Navazesh et al., 2000; Younai et al., 2001). Uma redução do fluxo salivar tem sido reportada em estudos coorte com grupos de VIH/SIDA (Atkinson et al., 1990; Coogan, Sweet, & Challacombe, 1994; Lin et al., 2001; Mandel, Barr, & Turgeon, 1992; Yeh et al., 1988), embora existam algumas exceções (Müller et al., 1992; Pollock et al., 1992). . No entanto, não estão descritos estudos que diferenciem as alterações no fluxo salivar entre VIH1 e VIH2.

2.2. Lesões Orais

As lesões orais são os primeiros e mais importantes indicadores da infecção pelo VIH. Eles podem ajudar a prever a progressão da infecção por VIH para SIDA e são utilizados para determinar a ART. Deste modo, as lesões orais são indicadores úteis para a profilaxia e classificação do VIH. Também, são amplamente incluídos nos estudos da história natural, estadiamento e esquemas de classificação para a infecção pelo VIH (Coogan, Greenspan, & Challacombe, 2005; Greenspan, 1997).

As lesões orais são usadas como correlatos clínicos de CD4+. Baixos níveis de CD4+ são considerados o principal factor de risco associados ao desenvolvimento de lesões orais e especialmente candidíase oral (Margiotta, Campisi, Mancuso, Accurso, & Abbadessa, 1999). Leucoplasia pilosa e candidíase pseudomembranosa são as lesões mais comuns. Outras lesões fortemente associadas com a infecção pelo VIH incluem a candidíase eritematosa, eritema gengival linear, sarcoma de Kaposi, ulcerativa necrosante periodontite e gengivite ulcerativa necrosante (Coogan et al., 2005; Johnson, 2010; Little, Falace, Miller, & Rhodus, 2007).

A maior diferença entre as lesões orais na infeção por VIH1 e VIH2 poderá estar no facto de o Sarcoma de Kaposi se fazer sentir com menor frequência nos indivíduos infectados pelo VIH2 (Ariyoshi et al., 1998; Markovitz, 1993)

2.3. Status Periodontal

A patologia periodontal também está descrita entre as lesões na cavidade oral decorrentes da infeção pelo VIH (Winkler & Murray, 1987). A doença periodontal é uma doença hereditária ou adquirida dos tecidos de suporte dos dentes, o periodonto. A periodontite é uma doença multifatorial causada pela associação entre três fatores: os microorganismos patogénicos, o ambiente e o hospedeiro e sua susceptibilidade. Esta doença resulta na perda de tecido conjuntivo e de suporte ósseo e é uma das causas principais da perda de dentes em adultos (Flemmig, 1999; Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005). As doenças periodontais afetam 5-15% da população adulta mundial (Dye, 2012). A classificação atualmente usada para descrever as diferentes formas da doença periodontal foi implementada com base nas recomendações do artigo *Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions* em 1999. Esta é uma classificação qualitativa da perda do nível de inserção e não retrata a necessidade de tratamento periodontal (Armitage, 1999).

TARV

Terapêuticas com base em fármacos anti-retrovíricos têm como objectivo diminuir a replicação vírica e evitar a destruição do sistema imunológico. A introdução de terapias antiretrovirais e, especialmente a terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) em 1995, alterou significativamente o curso da doença e a epidemiologia das infeções oportunistas em pacientes infectados pelo VIH (Holtzer et al., 1998; Paul et al., 2002). Diminuiu a mortalidade e a morbilidade da infeção pelo VIH (Palella et al., 1998). As lesões orais estão entre as manifestações clínicas cuja prevalência, gravidade e curso foram afetados por este tratamento. A diminuição significativa da prevalência de lesões orais associadas ao VIH tem sido relatada (Schmidt-Westhausen, Pripke, Bergmann, & Reichart, 2000). Embora a candidíase oral parece ser a lesão que diminuiu

mais significativamente após a introdução da HAART, a literatura corrente indica que a prevalência e curso das lesões periodontais também foram modificados.

Investigação adicional é necessária para esclarecer o papel dos fatores imunitários orais e da doença periodontal na persistência da infecção pelo VIH e na possibilidade de transmissão oral da infecção pelo VIH (Mataftsi, Skoura, & Sakellari, 2011).

Com tudo isto em mente, prende-se a necessidade de mais estudos com especial foco na área da infeção pelo VIH2. O fato de que Portugal alberga um número tão significativo de casos de infeção pelo VIH-2 (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2010; UNAIDS, 2010; van de Laar et al., 2008) e, por outro lado, existem poucos estudos clínicos que caracterizem a população VIH2 portuguesa e as repercussões desta infeção na saúde oral, justifica a realização desta monografia. Ainda, o fato de existir um maior número de não progressores em VIH2 do que na infeção por VIH1 demonstra a importância de fazer comparações não só entre o VIH1 e VIH2, mas também em função da carga viral e, em estudos futuros, do estado de progressão.

Deste modo, este estudo foi realizado com o objetivo de caracterizar padrões de doença oral associados ou não à infeção por VIH em doentes VIH1 e VIH2 *naïves*, identificar alterações periodontais e alterações de fluxo salivar e sua associação com doença oral. Para o efeito realizou-se um Estudo Observacional Seccional Cruzado recolhendo as informações indicadas assim como outros dados relevantes para estudar e caracterizar esta população.

Protocolo Experimental

Este projecto integra-se num projecto de larga escala a decorrer no Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO) da Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas (UICOB), da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), intitulado “Host immune factors and periodontal disease in HIV-2 vs. HIV-1 infection”, produto de uma colaboração com a New York University.

3.1. Objetivos

Este estudo foi realizado com o objetivo de caracterizar padrões de doença oral associados ou não à infecção por VIH em doentes VIH1 e VIH2 *naives*, identificar alterações periodontais e alterações de fluxo salivar e sua associação com doença oral.

As hipóteses estudadas são:

- Existe uma diferença significativa no fluxo salivar estimulado (ml/min) em pacientes VIH negativos, VIH1 e VIH2;
- Existe uma diferença significativa na distribuição de lesões orais em pacientes VIH negativos, VIH1 e VIH2;
- Existe uma diferença significativa nas alterações periodontais (periodontite leve, moderada e severa) em pacientes VIH negativos, VIH1 e VIH2.

3.2. Materiais e métodos

3.2.1 Amostra:

A amostra foi constituída por 70 participantes, dos quais 27 VIH1 e 24 VIH2 *naives* (sem terapia anti-retroviral) recrutados dos Hospitais de São João, Egas Moniz, Hospital de Sta. Maria, São João do Porto e Centro Médico-Dentário da ABRAÇO em Lisboa e 19 VIH negativos recrutados da FMDUL e Centro Médico-Dentário da ABRAÇO. As recolhas foram realizadas nos locais atrás referidos assim como na Clínica Universitária da FMDUL.

Os participantes tinham de corresponder aos seguintes critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, indivíduos de ambos os sexos, diagnóstico positivo de infecção por VIH confirmado por teste salivar na visita inicial, nunca ter tomado terapêutica antiretrovítica previamente, ter um fluxo salivar estimulado de pelo menos 10mL num período de 15 minutos na visita inicial. Os critérios de exclusão foram os seguintes: gestantes e lactantes, indicação para profilaxia antibiótica prévia a exame oral incluindo sondagem periodontal de acordo com os critérios da American Heart Association adoptados pela Ordem dos Médicos Dentistas, devido ao potencial efeito da antibioterapia de largo espectro nos estudos microbiológicos a realizar a nível oral e gastro-intestinal serão excluídos indivíduos com indicação para realização de profilaxia antibiótica, apresentar um perfil de elevado risco de fracasso na adesão terapêutica.

Todos os participantes assinaram o consentimento informado, para participação no estudo.

3.2.2. Métodos:

Tratando-se de um estudo observacional seccional cruzado foi realizada uma única consulta em que foram recolhidos os dados abaixo descritos nos 3 grupos de pacientes. Estes foram recolhidos por 3 observadores calibrados segundo um protocolo prévio, em colaboração com a New York University, que consistiu na visualização e análise de fotografias de patologia oral até se estabelecer concordância entre calibradores.

Foram recolhidos a idade do paciente, o sexo, o tipo de VIH, o ano de deteção da infecção pelo VIH, a carga viral, o valor de CD4 e o valor de CD8.

De seguida, procedeu-se à colheita de saliva estimulada e determinação do fluxo salivar, pesquisa e documentação da presença de lesões mucosas orais e à avaliação periodontal.

3.2.3. Procedimentos Clínicos e Laboratoriais

- I. *Colheita de saliva estimulada e determinação do fluxo salivar:* A colheita de saliva estimulada foi efetuada por um período não inferior a 15 minutos ou até ser recolhido um volume de 10mL. Este passo foi realizado antes de qualquer

19

tipo de exame intra-oral. Os participantes receberam instruções no sentido de não comer ou beber nas duas horas que antecedam a colheita. Foi feita a colheita de saliva pelo método de *spitting* com um cubo de parafina, fornecida ao doente. Este foi previamente instruído do protocolo de colheita de saliva: manter os olhos abertos e cabeça inclinada para baixo, não falar, mastigar o cubo de parafina de uma forma cadenciada. A saliva foi colhida para um tubo de 20mL, colocado num recipiente com gelo. Foram feitos os cálculos para determinação do fluxo salivar. (Navazesh, 1993)

- II. *Pesquisa e documentação da presença de lesões mucosas orais*: Foram examinadas todas as superfícies mucosas desde o vermelhão dos lábios até à orofaringe. No exame da mucosa lingual anterior mandibular, bem como da mucosa mandibular posterior direita e esquerda e orofaringe, foi utilizado um espelho como auxiliar. A língua foi também examinada, utilizando uma compressa esterilizada de gaze para efectuar a sua extrusão e observação dos seus bordos laterais. A presença das seguintes lesões foi classificada e documentada para participantes VIH positivos: queilite angular, candidíase pseudomembranosa, candidíase eritematosa, leucoplasia pilosa, leucoplasia (sem mais especificações), *Herpes labialis*, ulcerações herpéticas intra-orais, ulcerações orais recorrentes major (>1cm), ulcerações orais recorrentes minor (<1cm), estomatite protética, ulceração associada a traumatismo por prótese, ulceração, papiloma oral/verruga oral, sarcoma de Kaposi ou outro.
- III. *Avaliação periodontal*: Utilizando uma sonda periodontal calibrada milimetricamente, foi medida a profundidade de sondagem bem como a distância da margem gengival à junção amelocementária em todos os dentes exceptuando os terceiros molares segundo uma sequência pré-definida. Foram registadas adicionalmente a presença de mobilidade, presença de hemorragia à sondagem e a impossibilidade de acesso/leitura do local de medição.

3.3. Análise Estatística

Os resultados e análises estatísticas foram realizados através de um “*software*” de análise estatística apropriado (SPSS v.20 SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Todos os

resultados foram indicados como média e desvio-padrão ou intervalo de confiança (IC) de 95%, e analisados estatisticamente com testes paramétricos (Teste T-Student, ANOVA), testes não paramétricos (Teste de Mann-Whitney), Crosstalk (Bonferroni) e análise de normalidade (Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk) consoante o apropriado.

Apenas foram considerados significativos valores para $P < 0,05$.

Os fluxos salivares foram expressos em ml/min.

As lesões orais foram expressas como presença ou ausência de lesão.

A avaliação do status periodontal foi feita pela classificação de doença periodontal a partir do cálculo do nível de perda de inserção. Quanto à severidade, com base na quantidade de perda de inserção clínica da seguinte forma: **leve** para 1 ou 2 milímetros, **moderada** para valores de 3 ou 4 milímetros e **severa** quando igual ou superior a 5 milímetros. A extensão caracterizada como localizada quando trinta por cento ou menos dos locais estão envolvidos; generalizada, quando mais de trinta por cento dos sítios estão envolvidos. Os valores de nível de inserção obtidos foram expressos em percentagem (%) e distribuídos para cada um dos níveis de perda de inserção indicados.

Resultados

4.1. Caraterização da amostra

Este estudo piloto contou com a participação de um total de 70 participantes, distribuídos entre 34 do género masculino, 35 do género feminino e 1 transexual (de homem para mulher). Destes 70 participantes 19 eram VIH negativos, 27 eram VIH1 e 24 eram VIH2. A média de idades foi de 40,43 (36,65-44,21 IC 95%) (3 dos 24 VIH não tinham a idade como dado disponível).

Verificou-se que a distribuição de idade nas diferentes categorias de VIH é diferente sendo que a média de idades dos VIH negativos [28,11 (20,89-35,32 IC 95%)] é menor que a dos VIH1 [39,30 (35,53-43,06 IC 95%)] que, por sua vez, é menor que a dos VIH2 [53,05 (47,29-58,81 IC 95%)].

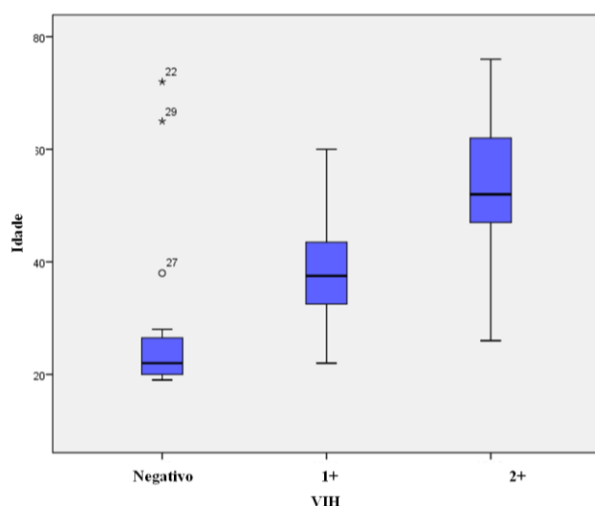
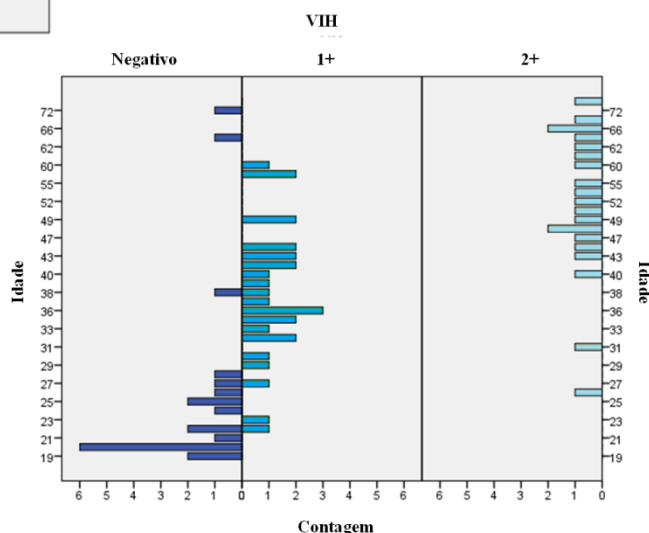


Gráfico 1 - Gráfico de bigodes representativo da distribuição de idades dos grupos de estudo.

Gráfico 2 - Gráfico de pirâmide demográfica em função dos grupos de estudo.



A carga viral, valor de CD4 e valor de CD8 foram recolhidos e analisados em 18 de 27 dos VIH1 e 23 dos 24 VIH2.

Não foi verificada associação estatisticamente significativa entre os valores de carga viral e a infeção por VIH1 e VIH2. Verificou-se que o grupo de VIH1 apresenta carga viral, em geral, maior.

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os valores de CD4 e a infeção por VIH1 e VIH2.

Foi verificada associação estatisticamente significativa entre os valores de CD8 e a infeção por VIH1 e VIH2 conforme a Tabela 1 e o Gráfico 3 evidenciam.

Teste para amostras independentes

Mann-Whitney U

N Total	41
Sig.	0,486*

Tabela 1 – Tabela de resultados para o Teste Mann-Whitney para os valores de CD8 nos grupos VIH e VIH2

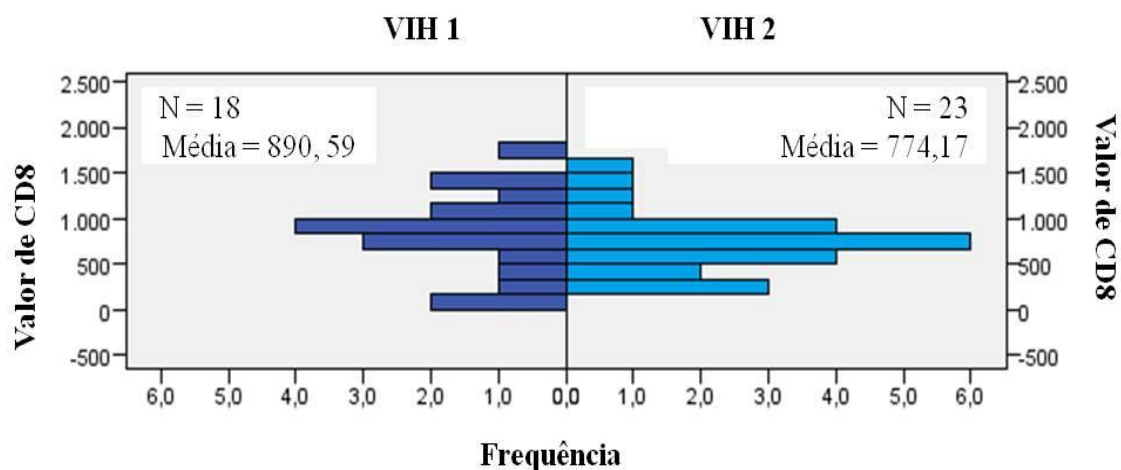


Gráfico 3 – Gráfico de pirâmide do valor de CD8 dos grupos VIH 1 e VIH2.

4.2. Fluxo Salivar

A média do fluxo salivar estimulado (FSE) no grupo dos VIH negativos foi de 1,1258 ml/min (0,8591-1,3926 IC 95%); no grupo dos VIH 1 foi de 1,2691 ml/min (0,9755-1,5626 IC 95%); no grupo dos VIH 2 foi de 1,1647 ml/min (0,8467-1,4828 IC 95%).

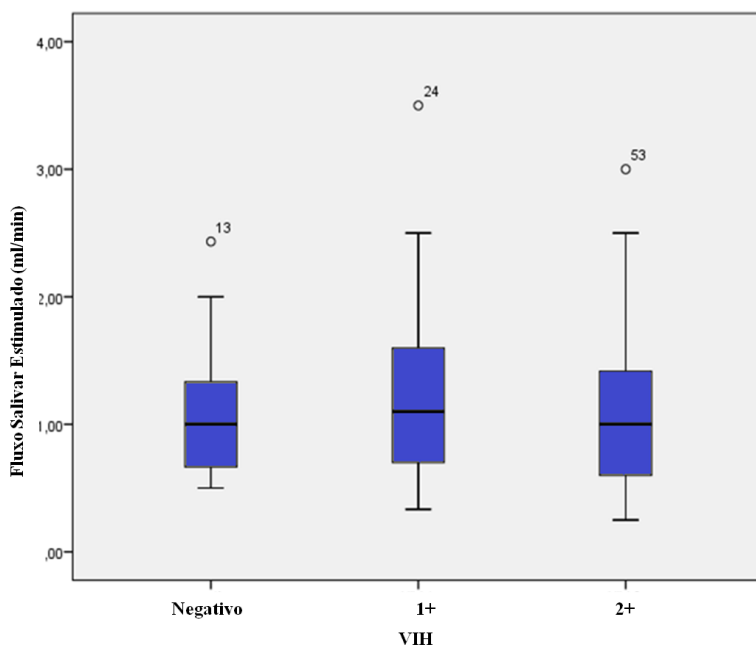


Gráfico 4 – Gráfico de bigodes representativo da distribuição de fluxo salivar estimulado nos grupos de estudo.

Em relação ao sexo, a média do FSE no grupo masculino foi de 1,3860 ml/min (1,1320-1,6401 IC 95%); no grupo feminino foi de 0,9938 ml/min (0,7854-1,2022 IC 95%); no grupo dos transexuais, existindo apenas um sujeito, não foi calculada média e o valor de FSE foi de 1,53 ml/min.

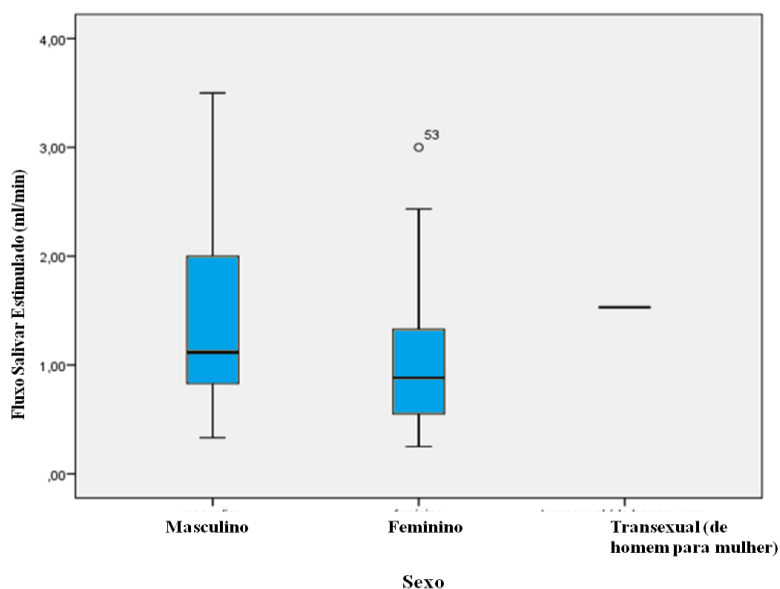


Gráfico 5 - Gráfico de bigodes representativo da distribuição de fluxo salivar estimulado por sexo.

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre FSE e a presença ou não de infeção pelo VIH, entre VIH1 e VIH2 nem entre as idades ou os sexos. Os seguintes testes ilustram os mesmos fatos.

As Tabela 2, 3 e 4 demonstram os resultados do Teste de Amostras Independentes utilizado, T-Student, para o FSE de cada um dos grupos de estudo.

VIH = negativo		t	df	Sig. (2-tailed)	Diferença média	Diferença de erro padrão	95% IC da diferença	
Fluxo Salivar Estimulado (ml/min)	Variâncias iguais assumidas	,775	17	,449	,199 17	,257 14	Limite inferior	Limite superior
	Variâncias iguais não assumidas	,779	16,997	,447	,199 17	,255 73	Limite inferior	Limite superior

Tabela 2 –Tabela de resultados para o Teste T-Student para os valores de FSE no grupo VIH negativo.

VIH = VIH 1		t	df	Sig. (2-tailed)	Diferença média	Diferença de erro padrão	95% IC da diferença	
Fluxo Salivar Estimulado (ml/min)	Variâncias iguais assumidas	1,23 8	24	,228	,372 78	,301 15	Limite inferior	Limite superior
	Variâncias iguais não assumidas	1,39 0	23,974	,177	,372 78	,268 24	Limite inferior	Limite superior

Tabela 3 - Tabela de resultados para o Teste T-Student para os valores de FSE no grupo VIH 1.

VIH = VIH 2		t	df	Sig. (2-tailed)	Diferença média	Diferença de erro padrão	95% IC da diferença	
Fluxo Salivar Estimulado (ml/min)	Variâncias iguais assumidas	1,926	21	,068	,57103	,29650	Limite inferior	Limite superior
	Variâncias não assumidas	1,929	17,320	,070	,57103	,29595	Limite inferior	Limite superior
							-,04558	1,18764
							-,05250	1,19456

Tabela 4 - Tabela de resultados para o Teste T-Student para os valores de FSE no grupo VIH 2.

As Tabela 5 eTabela 6 6 demonstram os resultados dos Testes de Correlação usados, Coeficiente de Correlação de Pearson, de Kandall e de postos de Spearman, entre os valores de FSE e as idades.

		Fluxo Salivar Estimulado	Idade
Fluxo Salivar Estimulado	Correlação de Pearson	1	,021
	Sig. (bicaudal)		,865
	N	69	67
Idade	Correlação de Pearson	,021	1
	Sig. (bicaudal)	,865	
	N	67	69

Tabela 5 - Tabela de resultados para o Teste de Pearson para a correlação entre os valores de FSE e as idades.

		Fluxo Salivar Estimulado		Idade
Correlação tau de Kendall	Fluxo Salivar Estimulado	Coeficiente de correlação	1,000	-,003
		Sig. (bicaudal)	.	,970
		N	69	67
	Idade	Coeficiente de correlação	-,003	1,000
		Sig. (bicaudal)	,970	.
		N	67	69
Correlação de postos de Spearman	Fluxo Salivar Estimulado	Coeficiente de correlação	1,000	-,019
		Sig. (bicaudal)	.	,881
		N	69	67
	Idade	Coeficiente de correlação	-,019	1,000
		Sig. (bicaudal)	,881	.
		N	67	69

Tabela 6 - Tabela de resultados para o Teste de Kendall e Spearman para a correlação entre os valores de FSE e as idades.

As Tabela 7, 8, 9 e 10 demonstram os resultados dos Testes de Normalidade utilizados, Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, para os valores de FSE por sexos no geral e em cada um dos grupos de estudo.

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Sexo		estatística	df	Sig.	estatística	df	Sig.
FSE	Masculino	,165	34	,019	,926	34	,025
	Feminino	,172	34	,012	,860	34	,000
a. Teste de Lilliefors para verificação de normalidade							
b. Fluxo Salivar Estimulado é constante quando o sexo = transexual (de homem para mulher). Foi omitido.							

Tabela 7 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo na amostra total..

VIH = VIH negativo		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Sexo	estatística	df	Sig.	estatística	df	Sig.
Fluxo	Masculino	,240	9	,144	,867	9	,113
Salivar Estimulado	Feminino	,221	10	,180	,823	10	,027

a. Teste de Lilliefors para verificação de normalidade

Tabela 8 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo no grupo VIH negativo.

VIH = VIH 1		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Sexo	estatística	df	Sig.	estatística	df	Sig.
Fluxo	Masculino	,138	16	,200*	,924	16	,194
Salivar Estimulado	Feminino	,153	10	,200*	,953	10	,699

*, Este valor representa um limite inferior da *true significance*
a. Teste de Lilliefors para verificação de normalidade
b. Fluxo Salivar Estimulado é constante quando o sexo = transexual (de homem para mulher). Foi omitido.

Tabela 9 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo no grupo VIH 1.

VIH = VIH 2		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Sexo	estatística	df	Sig.	estatística	df	Sig.
Fluxo	Masculino	,201	9	,200*	,922	9	,405
Salivar Estimulado	Feminino	,181	14	,200*	,787	14	,003

*, Este valor representa um limite inferior da *true significance*
a. Teste de Lilliefors para verificação de normalidade

Tabela 10 - Tabela de resultados para os Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para os valores de FSE por sexo no grupo VIH 2.

4.3. Lesões Orais

Verificou-se que a distribuição de lesões orais é maior nos pacientes seropositivos (VIH1 e VIH 2) do que nos soronegativos (Gráfico 6).

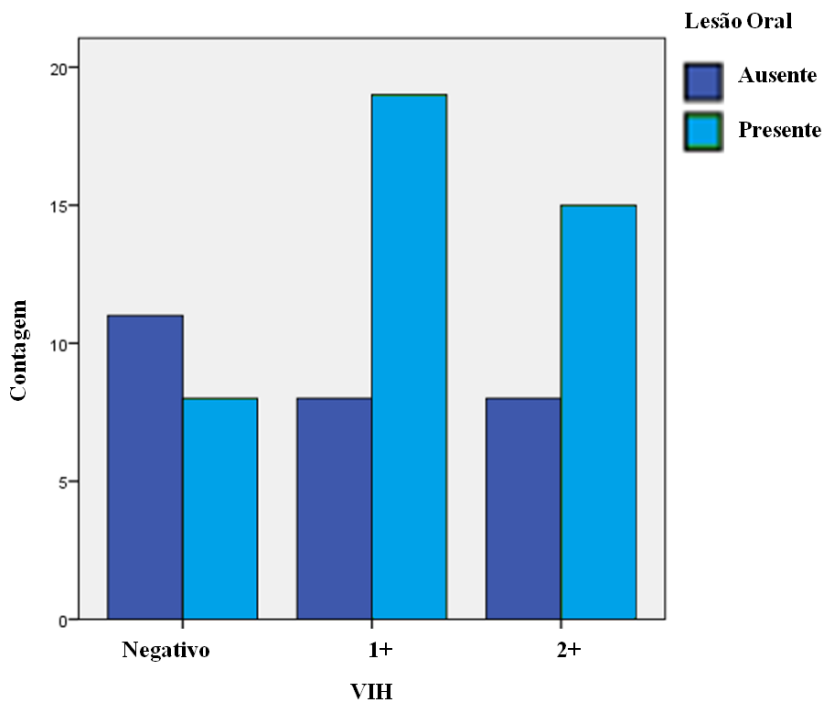


Gráfico 6 - Gráfico de barras representativo da presença ou ausência de lesões orais nos grupos de estudo.

Foram recolhidos dados de lesões orais em 69 dos pacientes (19 dos 19 VIH negativos, 27 dos 27 VIH1 e 23 dos 24 VIH2). Destes, foi detetada a presença de lesão oral em 42 pacientes; em, conforme na Tabela 11, 8 de 19 VIH negativos, 19 de 27 dos VIH1 e 15 do 23 VIH2. Perfazendo assim um total de 36 lesões específicas e 26 na categoria “outro”. Nesta categoria outras lesões para além das enumeradas no protocolo foram encontradas. Foram estas: língua pilosa, língua fissurada, língua geográfica, mucocelo, pigmentação melanótica, lesões queratóticas, lesões hiperplásicas associadas a trauma por mordida, fibroma traumático, tórus palatino, trauma de mordida e lesão semelhante a angioma.

		Lesão Oral		Total	
		Ausente	Presente		
VIH	Negativo	Contagem	11	8	19
		% do grupo VIH	57,9%	42,1%	100,0%
		% das lesões orais	40,7%	19,0%	27,5%
		% de Total	15,9%	11,6%	27,5%
	VIH1	Contagem	8	19	27
		% do grupo VIH	29,6%	70,4%	100,0%
		% das lesões orais	29,6%	45,2%	39,1%
		% de Total	11,6%	27,5%	39,1%
	VIH2	Contagem	8	15	23
		% do grupo VIH	34,8%	65,2%	100,0%
		% das lesões orais	29,6%	35,7%	33,3%
		% de Total	11,6%	21,7%	33,3%
Total	Contagem	27	42	69	
	% do grupo VIH	39,1%	60,9%	100,0%	
	% das lesões orais	100,0%	100,0%	100,0%	
	% de Total	39,1%	60,9%	100,0%	

Tabela 11 – Tabela de distribuição da presença ou ausência de lesões orais nos grupos de estudo

Conforme indicado no Gráfico 7, não foram detetados casos de candidíase pseudomembranosa, *Herpes labialis*, ulcerações herpéticas intra-oriais, ulcerações orais

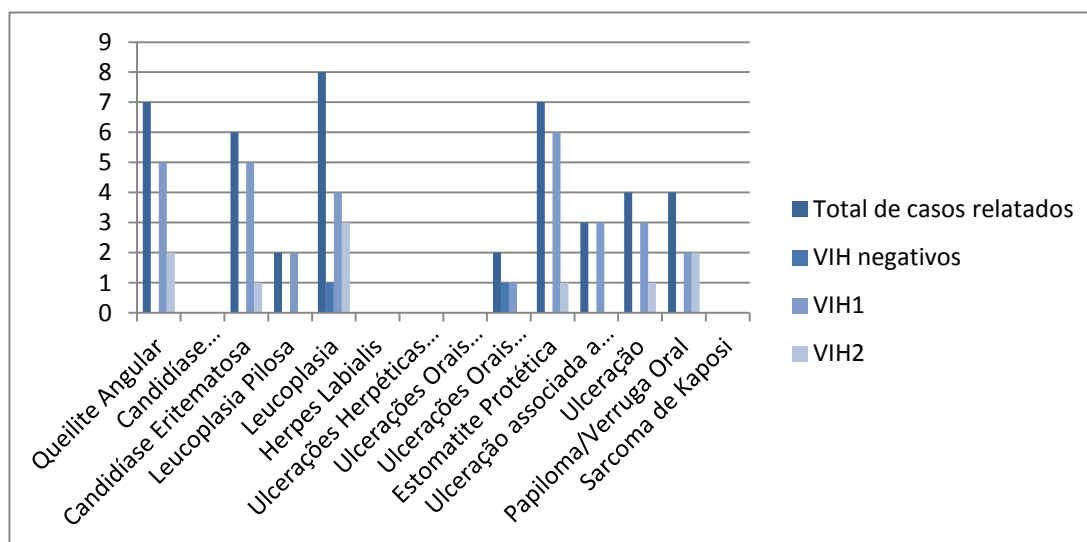


Gráfico 7 - Gráfico de barras do número de casos relatados de lesões orais nos grupos de estudo.

recorrentes major (>1cm) e sarcoma de Kaposi.

Foi verificada a presença de 7 casos de queilite angular dos quais 5 em VIH1 e 2 VIH; 6 casos de candidíase eritematosa dos quais 5 em VIH1 e 1 em VIH2; 2 casos de leucoplasia pilosa, ambos em VIH1; 8 casos de leucoplasia (sem mais especificações) 1 em VIH negativo, 4 em VIH1 e 3 em VIH2; 2 casos de ulcerações orais recorrentes minor (<1cm), 1 em VIH negativo e 1 em VIH1; 7 casos de estomatite protética, 6 em VIH1 e 1 em VIH2; 3 casos de ulceração associada a traumatismo por prótese, os 3 em VIH1; 4 casos de outras ulcerações, 3 em VIH1 e 1 em VIH2; 4 casos de papiloma oral/verruga oral, 2 em VIH1 e 2 em VIH2. Não foram detetados casos de candidíase pseudomembranosa, *Herpes labialis*, ulcerações herpéticas intra-orais, ulcerações orais recorrentes major (>1cm) e sarcoma de Kaposi.

Não se verificou nenhuma associação significativa entre presença de determinada lesão oral no grupo de controlo versus VIH positivos exceto para a estomatite protética conforme demonstrado na

Tabela 12.

	Queilite Angular	Candidíase Eritematosa	Leucoplasia Pilosa	Leucoplasia	Ulcerações Orais Recorrentes Minor (<1cm)	Estomatite Protética	Ulceração associada a Traumatismo por prótese	Ulceração	Papiloma/Verruga Oral
Teste Qui-Quadrado	0,118	0,06	0,201	0,588	0,569	0,026*	0,087	0,265	0,438

Tabela 12 – Tabela dos resultados do Teste Qui-Quadrado nas diferentes lesões orais relatadas

Foram realizados testes, não apresentados, que comprovaram que não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os valores de CD4 e a carga viral nos VIH1 e nos VIH2 e a presença de lesões orais.

4.4. Status Periodontal

Conforme o

Gráfico 8, em relação à periodontite leve todos os grupos evidenciaram uma média próxima dos 30% de locais afetados e, portanto, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de VIH. No que diz respeito à periodontite moderada e à periodontite severa verificou-se que é mais prevalente no grupos VIH1 e VIH2 em relação aos VIH negativos embora não tenha sido encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o VIH1 e o VIH2.

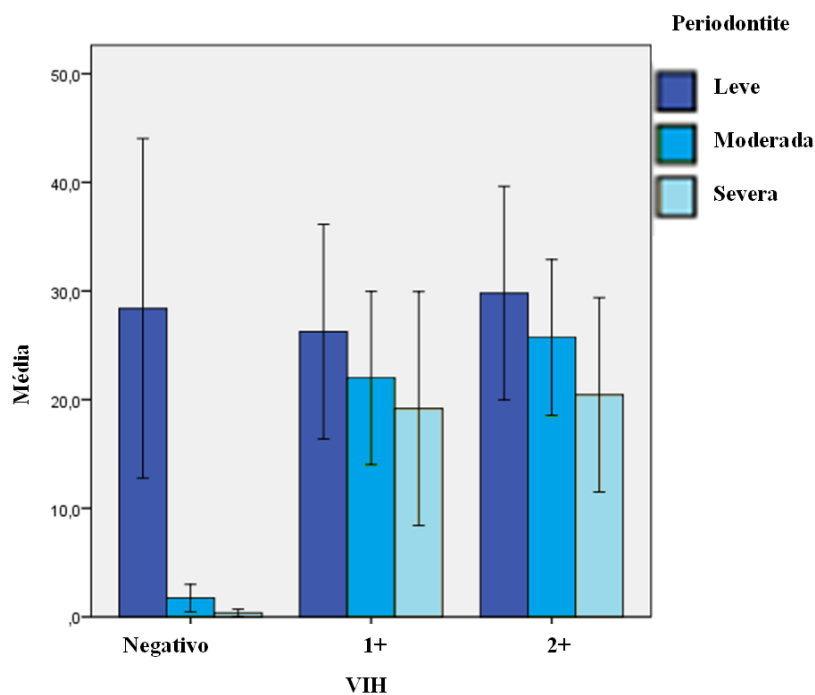


Gráfico 8 - Gráfico de barras representativo da média da presença de periodontite leve, moderada e severa nos grupos de estudo.

Discussão

Portugal é o país da Europa com as maiores taxas de novos casos notificados de VIH e com o maior número de casos de infeção pelo VIH-2 (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2010; UNAIDS, 2010; van de Laar et al., 2008). Todavia, ainda existem poucos estudos clínicos que caracterizem a população VIH2 portuguesa e as repercussões desta infeção na saúde oral.

Nesta monografia, o desenho do estudo realizado apresenta-se como um ensaio clínico observacional seccional cruzado. A medida de associação dos estudos seccionais cruzados é a prevalência, isto é, a razão entre o número de pessoas que apresenta a doença num determinado ponto no tempo e o número total de pessoas em risco nessa altura. Portanto, embora seja um design de estudo adequado para um estudo piloto apresenta como desvantagens a impossibilidade de estabelecimento de uma sequência de eventos; não permitir o cálculo da incidência e do risco relativo; não permitir o estabelecimento de causalidade, assim como da história natural e do prognóstico da doença (Carneiro, 2005).

Os estudos seccionais cruzados estão sujeitos a um conjunto de viéses, erros sistemáticos (Grimes & Schulz, 2002), dos quais um dos mais frequentes é o viés de selecção em que os grupos podem não ser idênticos por erros de selecção dos doentes para cada um deles (Collins & MacMahon, 2001). Neste caso, a amostra é uniforme em termos de distribuição por sexo, com o objetivo de minimizar eventuais fatores condicionantes. No entanto, em termos de idades o mesmo não se verifica. A selecção de VIH negativos apresenta uma média de idades diferente dos grupos VIH1 e VIH2. A média de idades dos VIH negativos corresponde à população característica de uma faculdade onde a média de idades é reduzida pois os voluntários correspondem maioritariamente a alunos universitários, recrutados na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

A infeção por VIH tem sido associada a várias manifestações que envolvem as glândulas salivares e diversos estudos reportaram uma redução do fluxo salivar em

pacientes com VIH e SIDA. O estudo presente não sugere alterações do fluxo salivar estimulado entre a presença ou não de infeção pelo VIH, entre VIH1 e VIH2 nem entre as idades ou os sexos.

Existe evidência na literatura científica que comprova que as lesões orais são os primeiros e mais importantes indicadores da infeção pelo VIH. Conforme descrito na literatura, os resultados deste estudo sugerem a prevalência de lesões orais em VIH positivos em relação aos negativos (Coogan et al., 2005; Greenspan, 1997). A leucoplasia pilosa e a candidíase pseudomembranosa são descritas como as lesões mais comuns (Coogan et al., 2005). Neste estudo, no entanto, embora tenham sido relatados casos de leucoplasia pilosa, não se encontrou nenhum caso de candidíase pseudomembranosa. Verificou-se a presença de casos de queilite angular, candidíase eritematosa, estomatite protética, ulceração associada a traumatismo por prótese, outras ulcerações e papiloma oral/verruga oral apenas em VIH positivos (1 e 2); leucoplasia (sem mais especificações) e ulcerações orais recorrentes menor (<1cm) em VIH negativos e positivos. No interím, apenas se verifica uma associação significativa entre presença de estomatite protética e a infeção por VIH sugerindo que é mais prevalente nos pacientes seropositivos.

Embora as ocorrências de lesões orais sugiram uma maior frequência nos VIH positivos em relação aos negativos, não se podem tirar as mesmas ilações distinguindo a prevalência de lesões orais entre VIH1 e VIH2. Na literatura descreve-se que a maior diferença entre as lesões orais na infeção por VIH1 e VIH2 poderá estar no facto de o Sarcoma de Kaposi se fazer sentir com menor frequência nos indivíduos infectados pelo VIH2 mas não se relatou nenhum caso desta lesão no estudo presente (Ariyoshi et al., 1998; Markovitz, 1993).

A patologia periodontal também está descrita entre as lesões na cavidade oral decorrentes da infeção pelo HIV (Winkler & Murray, 1987). Os resultados deste estudo sugerem não existir diferenças significativas entre os grupos de VIH no que diz respeito à periodontite leve. No que diz respeito à periodontite moderada e severa

sugere uma maior prevalência nos grupos seropositivos em relação aos VIH negativos mas nenhuma diferença entre o VIH1 e o VIH2.

Novamente, é necessário considerar que este estudo tem uma amostra reduzida e portanto não podem ser feitas generalizações. Os resultados servem como indicadores futuros, contudo prevalece a necessidade de novos estudos, com uma amostra maior, a fim de aumentar o poder estatístico.

Após a realização deste estudo piloto, é necessária a realização de estudos com repetidas recolhas dos dados ao longo do tempo, com amostras de maiores dimensões e com uma distribuição do grupo de controlo de idade adequada que analisem e permitam caracterizar diferentes parâmetros da saúde oral na infeção por VIH.

Uma vez que Portugal tem uma alta taxa de pessoas infetadas pelo VIH2, seria interessante englobar outras variáveis, em estudos futuros, e deste modo, melhor caracterizar esta infeção na população portuguesa.

Conclusão

A realização desta monografia permitiu obter alguns dados relevantes para estudar e caraterizar a população seropositiva VIH1 e VIH2 *naïves* em Portugal.

Em relação ao fluxo salivar estimulado, não há alterações no fluxo consoante a presença ou não de infeção pelo VIH, entre VIH1 e VIH2 nem entre as idades ou os sexos.

No que diz respeito ao status periodontal, conclui-se que existe uma maior prevalência de estados mais severos de periodontite nos grupos seropositivos em relação aos VIH negativos, nomeadamente de periodontite moderada e severa, mas nenhuma diferença entre o VIH1 e o VIH2.

No que concerne às lesões orais apenas se verifica uma associação significativa entre presença de estomatite protética e a infeção por VIH sugerindo que é mais prevalente nos pacientes seropositivos.

Todas estas observações baseiam-se nos resultados deste estudo piloto que, como tal, só permite fornecer indicadores que deverão ser confirmados com estudos com maior poder estatístico. Assim, impõe-se a necessidade de realização de estudos futuros, para uma maior compreensão das diferenças na saúde oral entre os VIH negativos e os infetados pelo VH1 e o VIH2.

É de vital importância o desenvolvimento dos conhecimentos do médico dentista na área do VIH e repercussões desta infeção na saúde oral. O seu papel é essencial na prevenção, diagnóstico e manutenção da saúde oral dos pacientes seropositivos, uma vez que as manifestações orais são os primeiros e mais importantes indicadores da infeção pelo VIH e da progressão da doença para SIDA.

Referências Bibliográficas

1. Ariyoshi, K., Schim van der Loeff, M., Cook, P., Whitby, D., Corrah, T., Jaffar, S., et al. (1998). "Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa is less frequent in human immunodeficiency virus type 2 than in human immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of human herpesvirus 8." J Hum Virol **1**(3), 193–9.
2. Armitage, G. C. (1999). "Development of a classification system for periodontal diseases and conditions." Ann Periodontol **4**(1), 1–6.
3. Atkinson, J. C., Yeh, C., Oppenheim, F. G., Bermudez, D., Baum, B. J., & Fox, P. C. (1990). "Elevation of salivary antimicrobial proteins following HIV-1 infection." J Acquir Immune Defic Syndr **3**(1), 41–8.
4. Baltimore, D., & Feinberg, M. B. (1989). "HIV revealed: toward a natural history of the infection." N Engl J Med **321**(24), 1673–5.
5. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., et al. (1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)." 1983. Rev Invest Clin **56**(2), 126–9.
6. Carneiro, A. V. (2005). "Types of clinical studies. III. Cross-sectional studies." Rev Port Cardiol **24**(10), 1281–6.
7. Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F., Chamaret, S., Rey, M. a, Santos-Ferreira, M. O., et al. (1986). "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS." Science (New York, N.Y.), **233**(4761), 343–6.
8. Cock, K. M., & Weiss, H. a. (2000). "The global epidemiology of HIV/AIDS." Trop Med Int Health **5**(7), A3–9.
9. Collins, R., & MacMahon, S. (2001). "Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials." Lancet, **357**(9253), 373–80.
10. Coogan, M. M., Greenspan, J., & Challacombe, S. J. (2005). "Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus." Bull World Health Organ **83**(9), 700–6.

11. Coogan, M. M., Sweet, S. P., & Challacombe, S. J. (1994). "Immunoglobulin A (IgA), IgA1, and IgA2 antibodies to *Candida albicans* in whole and parotid saliva in human immunodeficiency virus infection and AIDS." Infect Immun **62**(3), 892–6.
12. Couderc, L. J., D'Agay, M. F., Danon, F., Harzic, M., Brocheriou, C., & Clauvel, J. P. (1987). "Sicca complex and infection with human immunodeficiency virus." Arch Intern Med **147**(5), 898–901.
13. Doms, R. W., & Peiper, S. C. (1997). "Unwelcomed guests with master keys: how HIV uses chemokine receptors for cellular entry." Virology, **235**(2), 179–90.
14. Dye, B. a. (2012). Global periodontal disease epidemiology. Periodontol 2000 **58**(1), 10–25.
15. Fauci, A. S., Kasper, D. L., Longo, D. L., Braunwald, E., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicina (17th edition)* (pp. 1132–1204).
16. Flemmig, T. F. (1999). "Periodontitis." Ann Periodontol **4**(1), 32–8.
17. Gallo, R. C., Salahuddin, S. Z., Popovic, M., Shearer, G. M., Kaplan, M., Haynes, B. F., et al. (1984). "Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS." Science (New York, N.Y.), **224**(4648), 500–3.
18. Gayle, H. D., & Hill, G. L. (2001). Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. Clin Microbiol Rev **14**(2), 327–35.
19. Gomes, P. (2003). "Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (HIV-2)." In *3HIV-AIDS Virtual Congress O HIV no Mundo Lusófono* (pp. 401–432). Retrieved from <http://www.aidscongress.net/pdf/142.pdf>
20. Greenspan, J. S. (1997). "Sentinels and signposts: the epidemiology and significance of the oral manifestations of HIV disease." Oral Dis **3 Suppl 1**, S13–7.
21. Grimes, D. a, & Schulz, K. F. (2002). "Bias and causal associations in observational research." Lancet, **359**(9302), 248–52.

22. Guyader, M., Emerman, M., Sonigo, P., Clavel, F., Montagnier, L., & Alizon, M. (1987). "Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2." Nature **326**(6114), 662–9.
23. Holtzer, C. D., Jacobson, M. A., Hadley, W. K., Huang, L., Stanley, H. D., Montanti, R., et al. (1998). "Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994-1997." AIDS (London, England), **12**(14), 1931–3.
24. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2010). *Infecção VIH/SIDA: A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2010*.
25. Jaleco, a C., Covas, M. J., & Victorino, R. M. (1994). "Analysis of lymphocyte cell death and apoptosis in HIV-2-infected patients." Clin Exp Immunol **98**(2), 185–9.
26. Johnson, N. W. (2010). The mouth in HIV/AIDS: markers of disease status and management challenges for the dental profession." *Australian dental journal*, **55 Suppl 1**, 85–102.
27. Kestens, L., Brattegaard, K., Adjorlolo, G., Ekpini, E., Sibailly, T., Diallo, K., De Cock, K. M et al. (1992). "Immunological comparison of HIV-1-, HIV-2- and dually-reactive women delivering in Abidjan, Côte d'Ivoire." AIDS (London, England), **6**(8), 803–7.
28. Levy, J. a, Hoffman, a D., Kramer, S. M., Landis, J. a, Shimabukuro, J. M., & Oshiro, L. S. (1984). "Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS." Science (New York, N.Y.), **225**(4664), 840–2.
29. Lin, a L., Johnson, D. a, Patterson, T. F., Wu, Y., Lu, D. L., Shi, Q., & Yeh, C. K. (2001). "Salivary anticandidal activity and saliva composition in an HIV-infected cohort." Oral Microbiol Immunol **16**(5), 270–8.
30. Little, J. W., Falace, D., Miller, C., & Rhodus, N. L. (2007). *Dental management of the medically compromised patient (7th edition)*. BDJ (Vol. 203, pp. 288–300).
31. Mandel, I. D., Barr, C. E., & Turgeon, L. (1992). "Longitudinal study of parotid saliva in HIV-1 infection." J Oral Pathol Med **21**(5), 209–13.

32. Margiotta, V., Campisi, G., Mancuso, S., Accurso, V., & Abbadessa, V. (1999). "HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population." J Oral Pathol Med **28**(4), 173–7.
33. Markovitz, D. M. (1993). "Infection with the human immunodeficiency virus type 2." Ann Intern Med **118**(3), 211–8.
34. Marlink, R., Kanki, P., Thior, I., Travers, K., Eisen, G., Siby, T., ... Gueye, E. H. (1994). "Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1." Science (New York, N.Y.), **265**(5178), 1587–90.
35. Mataftsi, M., Skoura, L., & Sakellari, D. (2011). "HIV infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era." Oral Dis **17**(1), 13–25.
36. McKnight, A., Dittmar, M. T., Moniz-Periera, J., Ariyoshi, K., Reeves, J. D., Hibbitts, S., et al. (1998). "A broad range of chemokine receptors are used by primary isolates of human immunodeficiency virus type 2 as coreceptors with CD4." J Virol **72**(5), 4065–71.
37. Mörner, A., Björndal, A., Albert, J., Kewalramani, V. N., Littman, D. R., Inoue, R., et al. (1999). "Primary human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) isolates, like HIV-1 isolates, frequently use CCR5 but show promiscuity in coreceptor usage." J Virol **73**(3), 2343–9.
38. Müller, F., Holberg-Petersen, M., Rollag, H., Degré, M., Brandtzaeg, P., & Frøland, S. S. (1992). "Nonspecific oral immunity in individuals with HIV infection." J Acquir Immune Defic Syndr **5**(1), 46–51.
39. Navazesh, M., Mulligan, R., Komaroff, E., Redford, M., Greenspan, D., & Phelan, J. (2000). "The prevalence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a cohort of HIV-positive and at-risk women." J Dent Res **79**(7), 1502–7.
40. Navazesh, Mahvash. (1993). "Methods for collecting saliva." Ann N Y Acad Sci **694**: 72–7.
41. Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-Jones, S., Flanagan, K. L., & Macallan, D. C. (2013). "Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis." Rev Med Virol.

42. Owen, S. M., Ellenberger, D., Rayfield, M., Wiktor, S., Michel, P., Grieco, M. H., et al. (1998). "Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry." J Virol **72**(7), 5425–32.
43. Palella, F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., et al. (1998). "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators." N Engl J Med **338**(13), 853–60.
44. Paul, S., Gilbert, H. M., Lande, L., Vaamonde, C. M., Jacobs, J., Malak, S., & Sepkowitz, K. A. (2002). "Impact of antiretroviral therapy on decreasing hospitalization rates of HIV-infected patients in 2001." AIDS Res Hum Retroviruses **18**(7), 501–6.
45. Pepin, J., Morgan, G., Dunn, D., Geva, S., Mendy, M., Gaye, I., et al. (1991). "HIV-2-induced immunosuppression among asymptomatic West African prostitutes: evidence that HIV-2 is pathogenic, but less so than HIV-1." AIDS (London, England), **5**(10), 1165–72.
46. Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). "Periodontal diseases." Lancet **366**(9499), 1809–20.
47. Pollock, J. J., Santarpia, R. P., Heller, H. M., Xu, L., Lal, K., Fuhrer, J., et al. (1992). "Determination of salivary anticandidal activities in healthy adults and patients with AIDS: a pilot study." J Acquir Immune Defic Syndr **5**(6), 610–8.
48. Poulsen, a G., Aaby, P., Larsen, O., Jensen, H., Naclér, A., Lisse, I. M., et al. (1997). "9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, west Africa." Lancet **349**(9056), 911–4.
49. Puren, A., Gerlach, J. L., Weigl, B. H., Kelso, D. M., & Domingo, G. J. (2010). "Laboratory operations, specimen processing, and handling for viral load testing and surveillance." J Infect Dis **201** **Suppl**, S27–36.
50. Quinn, T. C. (1994). "Population migration and the spread of types 1 and 2 human immunodeficiency viruses." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(7), 2407–14.
51. Sattentau, Q. J., Clapham, P. R., Weiss, R. a, Beverley, P. C., Montagnier, L., Alhalabi, M. F., et al. (1988). "The human and simian immunodeficiency viruses

- HIV-1, HIV-2 and SIV interact with similar epitopes on their cellular receptor, the CD4 molecule." AIDS (London, England), **2**(2), 101–5.
52. Schiødt, M., Dodd, C. L., Greenspan, D., Daniels, T. E., Chernoff, D., Hollander, H., et al. (1992). "Natural history of HIV-associated salivary gland disease." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **74**(3), 326–31.
 53. Schiødt, M., Greenspan, D., Daniels, T. E., Nelson, J., Leggott, P. J., Wara, D. W., & Greenspan, J. S. (1989). "Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients." J Autoimmun **2**(4), 415–25.
 54. Schmidt-Westhausen, a M., Pripke, F., Bergmann, F. J., & Reichart, P. a. (2000). "Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy." J Oral Pathol Med **29**(7), 336–41.
 55. Shaha, a, Thelmo, W., & Jaffe, B. M. (1988). "Is parotid lymphadenopathy a new disease or part of AIDS?" Am J Surg **156**(4), 297–300.
 56. Shugar, J. M., Som, P. M., Jacobson, A. L., Ryan, J. R., Bernard, P. J., & Dickman, S. H. (1988). "Multicentric parotid cysts and cervical adenopathy in AIDS patients. A newly recognized entity: CT and MR manifestations." Laryngoscope **98**(7), 772–5.
 57. Ulirsch, R. C., & Jaffe, E. S. (1987). "Sjögren's syndrome-like illness associated with the acquired immunodeficiency syndrome-related complex." Hum Pathol **18**(10), 1063–8.
 58. UNAIDS. (2010). "UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC."
 59. Van de Laar, M. J., Likatavicius, G., Stengaard, A. R., & Donoghoe, M. C. (2008). "HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007." Euro Surveill **13**(50), 11–13.
 60. Van der Ende, M. E., Schutten, M., Ly, T. D., Gruters, R. a, & Osterhaus, a D. (1996). "HIV-2 infection in 12 European residents: virus characteristics and disease progression." AIDS (London, England), **10**(14), 1649–55.
 61. Whittle, H. C., Ariyoshi, K., & Rowland-Jones, S. (1998). "HIV-2 and T cell recognition." Curr Opin Immunol **10**(4), 382–7.

62. Whittle, H., Egboga, A., Todd, J., Corrah, T., Wilkins, A., Demba, E., et al. (1992). "Clinical and laboratory predictors of survival in Gambian patients with symptomatic HIV-1 or HIV-2 infection." AIDS (London, England), **6**(7), 685–9.
63. Whittle, H., Morris, J., Todd, J., Corrah, T., Sabally, S., Bangali, J., et al. (1994). "HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients." AIDS (London, England), **8**(11), 1617–20.
64. Winkler, J. R., & Murray, P. A. (1987). "Periodontal disease. A potential intraoral expression of AIDS may be rapidly progressive periodontitis." CDA J **15**(1), 20–4.
65. Yeh, C. K., Fox, P. C., Ship, J. a, Busch, K. a, Bermudez, D. K., Wilder, a M., et al. (1988). "Oral defense mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients." J Acquir Immune Defic Syndr **1**(4), 361–6.
66. Younai, F. S., Marcus, M., Freed, J. R., Coulter, I. D., Cunningham, W., Der-Martirosian, C., et al. (2001). "Self-reported oral dryness and HIV disease in a national sample of patients receiving medical care." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **92**(6), 629–36.

